

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 30 027.5

Anmeldetag:

04. Juli 2002

Anmelder/Inhaber:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE

(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung:

Neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von
Natriumkanalblockern und Magnesiumsalzen

IPC:

A 61 K 31/451

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 9. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von Natriumkanalblockern und Magnesiumsalzen

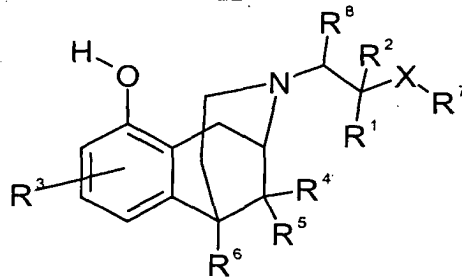
- Die Erfindung betrifft neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von
- 5 Natriumkanalblockern **1** und Magnesiumsalzen **2**, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung ischämischer Zustände.

Beschreibung der Erfindung

- Die Erfindung betrifft Arzneimittelkombinationen enthaltend einen oder mehrere,
- 10 bevorzugt einen Natriumkanalblocker **1** und einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz **2**, gegebenenfalls in Gegenwart üblicher Hilfs- oder Trägerstoffe.

A) Erfindungsgemäß einsetzbare Natriumkanalblocker 1:

- Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung der oder die
- 15 Natriumkanalblocker **1** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pirmencol, Sipatrigine, Irampanel, Pilsicainide, Oxcarbazepine, Topiramate, Fosphenytoin, Flunarizin, Ropivacaine, Levobupivacaine, Zonisamide, Mexiletine, Bipridil, Bisaramil, Milacainide, Safinamide, Bupivacaine, Tetrodotoxin, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a**



1a

worin

- X eine Einfachbindung, -O-, C₁-C₄-Alkylen, eine Alkylenbrücke mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen die verzweigt oder unverzweigt sein kann und an beliebiger Stelle in der Brücke ein oder zwei Sauerstoffatom(e) oder ein
- 25 Stickstoffatom aufweisen kann, vorzugsweise O-C₁-C₃-Alkylen oder -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-NH-;
- R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl;
- R² Wasserstoff, Methyl;
- R³ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Methoxy;
- 30 R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl;
- R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl;
- R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl;

R⁷ tert.-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können;

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl;

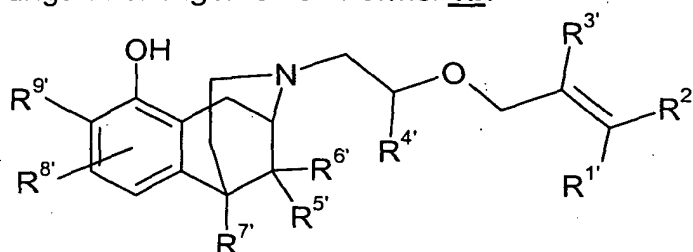
5 R⁹ Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy;

R¹⁰ Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy;

bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entstprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

10

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**.



1b

worin

- 15 R^{1'}, R^{2'} und R^{3'} gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
 R^{4'} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
 R^{5'}, R^{6'} und R^{7'} gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
 R^{8'} und R^{9'} gleich oder verschieden Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Methoxy bedeuten können,
- 20 gegebenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung der oder die

- 25 Natriumkanalblocker **1** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pirmencol, Pilsicainide, Sipatrigine, Irampanel, Fosphenytoin, Zonisamide, Mexiletine, Bipridil, Bisaramil, Milacainide, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** worin

X C₁-C₃-Alkylen, -O-CH₂-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-NH-;

R¹ Wasserstoff oder Methyl;

30 R² Wasserstoff oder Methyl;

R³ Wasserstoff oder Chlor;

R⁴ Wasserstoff oder Methyl;

R⁵ Wasserstoff oder Methyl;

R⁶ Methyl oder Ethyl;

- R⁷ tert.-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können;
- R⁸ Wasserstoff;
- 5 R⁹ Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;
- R¹⁰ Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;
- bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze
- 10 mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**, worin

- R^{1'}, R^{2'} und R^{3'} gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl;
- R^{4'} Wasserstoff oder Methyl;
- 15 R^{5'}, R^{6'} und R^{7'} gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl, vorzugsweise Methyl;
- R^{8'} Wasserstoff, Methyl, Hydroxy oder Methoxy, bevorzugt Wasserstoff oder Methyl,
- R^{9'} Wasserstoff oder Methyl bedeuten können,
- 20 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung

25 der oder die Natriumkanalblocker **1** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fosphenytoin, Zonisamide, Sipatrigine, Irampanel, Mexiletine, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** worin

- X C₁-C₃-Alkylen oder -O-CH₂-CH₂-O-;
- R¹ Wasserstoff oder Methyl;
- 30 R² Wasserstoff oder Methyl;
- R³ Wasserstoff;
- R⁴ Wasserstoff oder Methyl;
- R⁵ Wasserstoff oder Methyl;
- R⁶ Methyl;
- 35 R⁷ Phenyl, das Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können;
- R⁸ Wasserstoff;
- R⁹ Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;
- R¹⁰ Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;

bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

5

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**, worin

R^{1'}, R^{2'} und R^{3'} gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl;

R^{4'} Wasserstoff oder Methyl;

R^{5'}, R^{6'} und R^{7'} Methyl;

10 R^{8'} Wasserstoff oder Methyl, bevorzugt Wasserstoff;

R^{9'} Wasserstoff oder Methyl bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

C₁-C₄-Alkyl bzw. C₁-C₈-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander
20 gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl,
30 Propyl, *iso*-Propyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl.

Entsprechend bedeutet Alkylen eine verzweigte oder unverzweigte zweibindige Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit
35 einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest - bevorzugt ist ein

Niederalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en). - Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Besonders bevorzugt ist als Verbindung der Formel **1a** das (-)-(1R,2"S)-2-(2"-

5 Benzyloxy)propyl-4'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Diese Verbindung ist auch unter dem Namen Crobenetine bekannt.

10 Von besonderem Interesse sind die nachfolgenden Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**: (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid und (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid.

15

Dementsprechend ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Komponente **1** besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fosphenytoin, Zonisamide, Sipatrigine, Irampanel, Mexiletine, NS 7, Crobenetine, (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid und (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid, besonders bevorzugt Crobenetine, (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid und (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid, wobei Crobenetine herausragende Bedeutung zukommt.

25

Gegebenenfalls können die Verbindungen **1** in Form ihrer Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure eingesetzt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

35

Die Verbindungen der Formel **1a** sind aus der WO 99/14199 bekannt. Die Verbindungen der Formel **1b** sind noch nicht im Stand der Technik bekannt. Die im Stand der Technik noch nicht bekannten erfindungsgemäß einsetzbaren Verbindungen der Formel **1b** lassen sich in Analogie zu an sich bekannten

Synthesemethoden herstellen. Mögliche Synthesewege zu den Verbindungen der Formel **1b** sind beispielhaft nachstehend erläutert.

Synthesebeispiel 1: (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

5 methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

1,8 g Allyloxyessigsäure werden in 15 mL Dichlormethan vorgelegt, mit 4,8 g TBTU und 7,5 mL Ethyldiisopropylamin versetzt und 15 Min. bei RT gerührt. Anschließend wird auf -5°C abgekühlt und 3.1 g 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol zugegeben. Man läßt 30 Min bei 0°C rühren, und 1 h bei RT. Anschließend wird je einmal mit 100ml 2nHCL und 100ml 10%iger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und i.Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 50 mL THF aufgenommen und unter Stickstoff zu einer Suspension von 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 50ml THF zugetropft. (Temp. steigt auf 35°C an) Anschließend wird auf 50°C erwärmt, 1 h gerührt, abgekühlt und bei 0 -10°C 1ml Wasser zugetropft, 30 Min gerührt, 3ml NaOH zugegeben und 30 Min gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, die Mutterlauge i.Vak. eingeeengt und der Rückstand über eine kurze Säule filtriert. (ca 75 ml Kieselgel; Dichlormethan 70, Essigester 20, Methanol 10). Die geeignete Fraktionen werden i.V. eingeeengt, aus Aceton + eth.HCl kristallisiert. Ausbeute 2.8 g (77%), Schmp.: 236 °C; $[\alpha]_D^{20} = -78,3^\circ$ (c = 1; Methanol).

Synthesebeispiel 2: (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgt analog zur Durchführung nach Beispiel 1. Ausbeute 56%, Schmp.: 239 °C; $[\alpha]_D^{20} = -33,9^\circ$ (c = 1; Methanol).

Synthesebeispiel 3: (2R,2"S)-N-(2-But-2-enoxy-propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgt analog zur Durchführung nach Beispiel 1. Ausbeute 47%, Schmp.: 205 °C

Synthesebeispiel 4: (2R,2"S)-N-[2-(2-Methyl-propenoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgt analog zur Durchführung nach Beispiel 1. Ausbeute 12%, Schmp.: 240 °C; $[\alpha]_D^{20} = -29,6^\circ$ (c = 1; Methanol).

Synthesebeispiel 5: (2R)-N-[2-Allyloxy-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

1,9 g (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid (Beispiel 1) werden in 40 mL Methanol gelöst und mit

3 g 30%iger Formalinlösung und 3 mL 4 N NaOH versetzt. Man erhitzt 12 Std auf 50 °C, zieht das Lösungsmittel i.Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 100 mL Wasser und extrahiert 2 mal mit je 200ml Ether. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und i.Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 20 mL

- 5 Dichlormethan gelöst und bei RT 1,5 g SOCl₂ zugetropft. Nach 30 min. wird i.Vak. eingengt, der Rückstand in 20 ml THF aufgenommen und unter Stickstoff zu einer Suspension von 0,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 20ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird 2 h auf 50 °C erwärmt, abgekühlt, 1,5mL 4N NaOH zugetropft und 30 min gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und die Mutterlauge i.Vak.
- 10 eingengt. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (ca 30 mL Kieselgel, ca 250 mL Essigester).). Die geeignete Fraktionen werden i.V. eingengt, aus Aceton + eth.HCl kristallisiert. Ausbeute 1.1 g (56%), Schmp.: 212 °C, $[\alpha]_D^{20} = -71,6^\circ$ (c = 1; Methanol).

15 Synthesebeispiel 6: (2R,2"S)-N-[2-Allyloxy-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,9,11,11-tetramethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid

Die Darstellung erfolgt analog zur Durchführung nach Beispiel 5 ausgehend von Beispiel 2. Ausbeute 60%, Schmp.: 215 °C; $[\alpha]_D^{20} = -29,3^\circ$ (c = 1; Methanol).

20 B) Erfindungsgemäß einsetzbare Magnesiumsalze 2:

Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Magnesiumsalze 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumadipat, Magnesium-L-aspartat, Magnesiumcarbonat, Magnesium-L-hydrogenaspartat, Magnesiumhydrogencitrat, Magnesiumhydrogenylglutamat, Magnesiumsulfat,

- 25 Magnesiumchlorid, Trimagnesiumdicitrat und Magnesiumacetat.

Besonders bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Magnesiumsalze 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid und Magnesiumacetat, wobei dem Magnesiumsulfat im Rahmen

30 der vorliegenden Erfindung besondere Bedeutung zukommt.

C) Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2:

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1

35 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz

2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialen oder Gehirnischämien, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall und traumatischen Gehirnverletzungen. Von besonderer Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 2 zur Behandlung von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine erfindungsgemäße Kombination von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 2 appliziert wird. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von kardialen oder Gehirnischämien, besonders bevorzugt von Schlaganfall, erfindungsgemäß bevorzugt ferner von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine erfindungsgemäße Kombination von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 und einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 2 appliziert wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 2. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von kardialen oder Gehirnischämien, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall und traumatischen Gehirnverletzungen mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 2. Von besonderer Bedeutung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die vorstehende Verwendung zur kombinierten Behandlung von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 2.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß ein oder mehrere, bevorzugt ein Natriumkanalblocker 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Magnesiumsalz 2 gleichzeitig oder sequentiell in einer einzigen oder zwei getrennten Darreichungsformen. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von kardialen oder

Gehirnischämien, besonders bevorzugt von Schlaganfall und traumatischen Gehirnverletzungen, erfindungsgemäß bevorzugt ferner von ischämischem Schlaganfall, besonders bevorzugt von akutem, ischämischem Schlaganfall, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß ein oder mehrere, bevorzugt ein

- 5 Natriumkanalblocker 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Magnesiumsalz 2 gleichzeitig oder sequentiell in einer einzigen oder zwei getrennten Darreichungsformen appliziert werden.

D.1) Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2:

- 10 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen können die aktiven Bestandteile 1 und 2 in einer einzigen, oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Bei den erfindungsgemäß besonders bedeutsamen Kombinationen von Zonisamide, Mexiletine, NS 7, Crobenetine, (2R)-N-Allyloxyethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid oder (2R,2"S)-N-(2-Allyloxy-
- 15 propyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ol-hydrochlorid als Komponente 1 mit Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid oder Magnesiumacetat als Komponente 2 liegen die beiden Komponenten wahlweise in einer oder zwei getrennten Darreichungsformen vor. Getrennte Darreichungsformen werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls auch als sogenannte
- 20 Kits bezeichnet. Getrennte Darreichungsformen der beiden Komponenten 1 und 2 sind in den Abschnitten D.2 und D.3 der vorliegenden Erfindung detailliert beschrieben. Mögliche Darreichungsformen, die beide Komponenten 1 und 2 in einer einzigen Formulierung enthalten sind beispielhaft in Abschnitt D.4. erläutert.
- 25 Die Applikation der erfindungsgemäßen Kombination von 1 und 2 im Rahmen der vorstehend genannten Verwendung und im Rahmen des vorstehend genannten Verfahrens kann durch gleichzeitige Gabe der Kombination aus 1 und 2 oder, bei Vorliegen von 1 und 2 in unterschiedlichen Darreichungsformen durch gleichzeitige oder sequentielle Gabe der Komponenten 1 und 2 erfolgen. Unter sequentiell ist im
- 30 Rahmen der vorliegenden Erfindung jede Applikation der Komponenten 1 oder 2 zu verstehen, die nicht gleichzeitig erfolgt. Unter gleichzeitiger Applikation wird hierbei insbesondere auch diejenige Art der Applikation verstanden, bei der wenigstens eine der Komponenten 1 und 2 beispielsweise mittels einer Infusion über einen längeren Zeitraum verabreicht wird und die jeweils andere Komponente während dieses
- 35 Applikationsintervalls ebenfalls zum Einsatz gelangt. Werden beide Komponenten 1 und 2 mittels Infusion über einen längeren Zeitraum appliziert, so bedeutet gleichzeitig im Sinne der vorliegenden Erfindung, daß sich die Infusionsintervalle zumindest kurzzeitig überschneiden.

Insbesondere bei Therapie der im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugten Indikation ischämischer Schlaganfall, besonders bevorzugt bei Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls werden die Komponenten 1 und 2 bevorzugt gleichzeitig oder in zumindest in geringem zeitlichem Abstand appliziert, d.h. beispielsweise
 5 innerhalb von einer Stunde. Hierbei ist eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders wirksam, wenn sie innerhalb kürzester Zeit nach Auftreten des Schlaganfalls erfolgt. Besonders bevorzugt setzt die Therapie spätestens innerhalb von etwa 6 Stunden, besonders bevorzugt innerhalb von 4 Stunden, ferner bevorzugt innerhalb von 3 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls
 10 ein.

D.2) Pharmazeutische Formulierung und Applikation der Komponente 1:

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen 1 oral, transdermal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Die Verbindungen 1 liegen
 15 hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis
 20 der Verbindungen 1, insbesondere der Verbindungen der Formeln 1a und 1b liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 1000, vorzugsweise zwischen 1 und 500, besonders bevorzugt zwischen 5-300 mg/Dosis, bei intravenöser, subcutaner oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 100, vorzugsweise zwischen 0,1 und 70 mg pro Dosis.

25

Es ist insbesondere möglich, die erfindungsgemäße Komponente 1 als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen. Bei einer Infusion können beispielsweise 10-100 mg/h
 bevorzugt 20-60 mg/h der Verbindung 1 zur Anwendung kommen. Die letztgenannte
 30 Applikationsform ist erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung.

Bei Applikation der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindung 1 Crobenetine, ist die intravenöse Gabe als Infusion besonders bevorzugt. Hier kommen dann vorzugsweise zwischen 10 und 60 mg (bezogen auf die freie Base
 35 Crobenetine) pro Dosis zur Anwendung. Dabei ist es möglich Crobenetine als Komponente 1 der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in unterschiedlichen zeitlichen Intervallen mit unterschiedlichen Dosierungen pro Therapie zu verabreichen. Beispielsweise kann Crobenetine als Komponente 1 zunächst in einer Dosis von 20-70 mg, bevorzugt 30 bis 60 mg, besonders bevorzugt 50 mg über

einen Zeitraum von etwa 30 Minuten bis 2 Stunden, bevorzugt über 45 bis 90 Minuten, besonders bevorzugt über eine Stunde appliziert werden. Dieser ersten Applikation der Komponente **1** Crobenetine können sich dann weitere Applikationen in Dosierungen von beispielsweise 5 bis 50 mg, bevorzugt 10 bis 40 mg, besonders
 5 bevorzugt 20 bis 30 mg über einen Zeitraum von 2 bis 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 7 Stunden, besonders bevorzugt 4 bis 6 Stunden anschließen. Gegebenenfalls können sich dieser zweiten Applikation der Komponente **1** Crobenetine weitere anschließen.

Nachfolgend werden besondere Ausführungsformen von parenteral applizierbaren
 10 Formulierungen beschrieben, die insbesondere bei den erfindungsgemäß besonders bevorzugt als Natriumkanalblocker **1** zum Einsatz gelangenden Verbindungen der Formeln **1a** und **1b** Anwendung finden können.

Diese Formulierungen umfassen wenigstens eine Verbindung der Formel **1a** oder **1b**
 15 oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze und ein Cyclodextrin-Derivat, insbesondere gamma-Cyclodextrin (γ -CD), Hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin (HP- γ -CD), Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP- β -CD) oder Sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBE- β -CD). Das bevorzugte Cyclodextrin-Derivat ist Hydroxypropyl- γ -cyclodextrin. Hydroxypropyl- γ -cyclodextrin mit einem molaren Substitutionsgrad von
 20 0,5 bis 0,7 ist beispielsweise von der Firma Wacker-Chemie GmbH, D-Burghausen, unter dem Namen „CAVASOL® W8 HP Pharma“ im Handel. „CAVASOL® W8 HP Pharma“ ist für diese pharmazeutischen Zusammensetzungen besonders bevorzugt. Neben der Verbindung der Formel **1a** oder **1b** und dem Cyclodextrin-Derivat können die zur parenteralen Anwendung bestimmten erfindungsgemäßen pharmazeutischen
 25 Zusammensetzungen Hydroxysäuren wie beispielsweise Äpfelsäure, Milchsäure, Weinsäure oder Zitronensäure enthalten. Gegebenenfalls enthalten sie ferner übliche Hilfs- und Trägerstoffe wie beispielsweise die Isotonanzien Glucose, Mannitol oder Natriumchlorid oder Natriumacetat bzw. Natriumacetat-Trihydrat als Puffer in Verbindung mit Essigsäure oder einen Zitronensäure/Phosphat-Puffer
 30 bestehend z.B. aus Zitronensäure und Dinatriumhydrogenphosphat bzw. Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat. Als Lösungsmittel dient üblicherweise Wasser für Injektionszwecke.

Das molare Verhältnis der Verbindung der Formel **1a** oder **1b** zu Cyclodextrin liegt in diesen Formulierungen beispielsweise zwischen 1:1 und 1:5. Bevorzugt ist ein
 35 molares Verhältnis von 1 : 2,5 bis 1 : 3,5. In Gegenwart von Hydroxysäure liegt dieses molare Verhältnis erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1 : 0,5 und 1 : 3; besonders bevorzugt ist ein molares Verhältnis von 1 : 0,5 bis 1 : 1,5.

Diese Formulierungen gelangen besonders bevorzugt bei Applikation von Crobenetine als Komponente **1** zur Anwendung.

Neben den vorstehend beschriebenen Formulierungen, umfassend wenigstens eine Verbindung der Formel **1a** oder **1b** oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze und ein Cyclodextrin-Derivat, sind erfindungsgemäß solche Formulierungen zur parenteralen Applikation von gleichrangiger Bedeutung, die neben einer Verbindung der Formel **1a** bzw. **1b** oder eines ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze, Mannitol als Hilfsstoff enthalten. Die Menge an Mannitol wird bevorzugt so gewählt, daß eine isotonische Lösung erhalten wird.

Gegebenenfalls enthalten diese pharmazeutische Zusammensetzungen außerdem weitere übliche Hilfs- und Trägerstoffe wie beispielsweise einen Essigsäure/Acetat-Puffer bestehend aus Essigsäure und Natriumacetat bzw. Natriumacetat-Trihydrat oder einen Zitronensäure/Phosphat-Puffer bestehend z.B. aus Zitronensäure und Dinatriumhydrogenphosphat bzw. Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat. Üblicherweise wird die Menge der Pufferkomponenten so gewählt, daß ein bestimmter pH-Wert und eine bestimmte Pufferkapazität erreicht wird. Als Lösungsmittel dient üblicherweise Wasser für Injektionszwecke.

Bevorzugterweise enthält die pharmazeutische Zusammensetzung neben dem Isotonanz Mannitol einen Essigsäure/Acetat-Puffer. Besonders bevorzugt ist dabei ein 0,005 bis 0,05 molarer, vorzugsweise ein 0,005 bis 0,02 molarer Essigsäure/Acetat-Puffer mit einem pH-Wert von 3,8 bis 5, ganz besonders bevorzugt ist ein 0,01 molarer Essigsäure/Acetat-Puffer mit einem pH-Wert von etwa 4. Die Konzentrationsangabe bezieht sich hierbei auf die Gesamtkonzentration von Essigsäure und Acetat; das Verhältnis von Essigsäure zu Acetat ergibt sich aus dem gewünschten pH-Wert. Der angegebene pH-Wert wird sowohl in der reinen Puffer- als auch in der fertigen Injektions- bzw. Infusionslösung gemessen.

Diese Formulierungen gelangen besonders bevorzugt bei Applikation von Crobenetine als Komponente **1** zur Anwendung.

D.2.1) Pharmazeutische Formulierungsbeispiele der Komponente 1:

30

Formulierungsbeispiel 1:

Crobenetine Hydrochlorid	767 mg
Hp γ CD*)	10000 mg
Mannitol	11000 mg
35 Essigsäure 99%	125,25 mg
Natriumacetat-Trihydrat	56,5 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	250 ml

*) beispielsweise „CAVASOL ® W8 HP Pharma“ von Wacker

Formulierungsbeispiel 2:

	Crobenetine Hydrochlorid	383,5 mg
	γ CD	5000 mg
5	NaCl	2250 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	250 ml

Formulierungsbeispiel 3:

	Crobenetine Hydrochlorid	767 mg
10	HP β CD	7500mg
	Mannitol	12500 mg
	Essigsäure 99%	125,25 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	56,5 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	250 ml

15

Formulierungsbeispiel 4:

	Crobenetine Hydrochlorid	767 mg
	SBE β CD	5000 mg
	Mannitol	12500 mg
20	Essigsäure 99%	125,25 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	56,5 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	250 ml

Formulierungsbeispiel 5:

25	Crobenetine Hydrochlorid	767 mg
	HP γ CD	2500 mg
	Citronensäure	708 mg
	Mannitol	12500 mg
	Essigsäure 99%	125,25 mg
30	Natriumacetat-Trihydrat	56,5 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	250 ml

Formulierungsbeispiel 6:

	Crobenetine Hydrochlorid	767 mg
35	γ CD	2500 mg
	Weinsäure	138,25 mg
	NaCl	2250 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	250 ml

Formulierungsbeispiel 7 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	250,5 mg
5	Natriumacetat-Trihydrat	113,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 8 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4,5))

	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
10	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	180,0 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	265,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

15 Formulierungsbeispiel 9 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

	Crobenetine Hydrochlorid	383,6 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	501,0 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	226,0 mg
20	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 10 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

	Crobenetine Hydrochlorid	767 mg
	Mannitol	11000 mg
25	Essigsäure 9%	125,25 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	56,5 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	250 ml

Formulierungsbeispiel 11 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4,5))

30	Crobenetine Hydrochlorid	767 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	90,0 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	132,5 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 12 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

	Crobenetine Hydrochlorid	219,1 mg
	Mannitol	5000 mg
	Essigsäure 99%	50,1 mg
5	Natriumacetat-Trihydrat	22,6 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	100 ml

Durch Gabe eines bestimmten Volumens einer der oben beschriebenen Lösungen kann die verabreichte Menge des Wirkstoffs gesteuert werden. Beispielsweise
 10 entspricht die tägliche Applikation von 100 ml einer Lösung gemäß Beispiel 1 einer Gabe von 280 mg Crobenetine täglich.

D.3) Pharmazeutische Formulierung und Applikation der Komponente 2:

Das im Rahmen der erfindungsgemäßen Kombination zum Einsatz kommende
 15 Magnesiumsalz 2 kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung oral oder parenteral verabreicht werden, wobei der parenteralen Applikation besondere Bedeutung beizumessen ist. Die parenterale Applikation kann dabei insbesondere durch intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre, intra- oder subkutane Injektion erfolgen. Typische Formulierungen sind hierbei das Magnesiumsalz enthaltende wässrige
 20 Infusionslösungen oder Injektionslösungen, die gegebenenfalls übliche Stabilisatoren, Lösungsvermittler und Konservierungsstoffe als weitere Bestandteile enthalten kann.

Typischerweise werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung insgesamt zwischen 30 bis 120 mmol, bevorzugt etwa 50 bis 100 mmol, besonders bevorzugt etwa 70 bis
 25 90 mmol Magnesium pro Gabe appliziert. Die Applikation erfolgt dabei beispielsweise in Form einer Infusion, die über einen Zeitraum von etwa 6 bis 48 Stunden, bevorzugt etwa 12 bis 36 Stunden, besonders bevorzugt etwa 18 bis 30 Stunden appliziert wird. Innerhalb dieses Zeitraums kann die jeweilig Dosis pro Zeitintervall variabel gestaltet werden. Beispielsweise können in einem ersten
 30 Intervall zwischen etwa 5 und 25 mmol, bevorzugt zwischen etwa 10 und 20 mmol Magnesium über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten bis 1 Stunde, bevorzugt über einen Zeitraum von etwa 10 bis 30 Minuten appliziert werden und nachfolgend in einem zweiten Intervall zwischen beispielsweise 25 und 100 mmol, bevorzugt zwischen etwa 40 und 80 mmol, besonders bevorzugt zwischen etwa 50 und 70
 35 mmol Magnesium über einen Zeitraum von etwa 5 bis 48 Stunden, bevorzugt etwa 12 bis 36 Stunden, besonders bevorzugt etwa 20 bis 28 Stunden verabreicht werden. Allerdings können je nach Patient und Krankheitsbild Dosierung und Applikationsdauer von oben genannten, der Orientierung dienenden Werten abweichen. In der Regel kann es wünschenswert sein, die Dosierung und

- Applikationsdauer an Magnesium so einzustellen, daß die dadurch erzeugten Plasmaspiegel an Magnesium um etwa den Faktor 1,5 bis 2,5, bevorzugt um etwa den Faktor 2 über den natürlichen Plasmaspiegelwerten des Magnesiums liegen. Beispielsweise kann die Komponente 2 auch mittels einer oder mehrmaliger Injektion
- 5 verabreicht werden.

D.3.1) Pharmazeutische Formulierungsbeispiele der Komponente 2:

a) Injektionslösung:

	Magnesiumsulfat	1000mg
10	Wasser für Injektionszwecke	10 ml

b) Injektionslösung:

	Magnesiumsulfat	2000mg
15	Wasser für Injektionszwecke	10 ml

c) Infusionslösungskonzentrat (zur Herstellung einer Infusionslösung):

	Magnesiumsulfat	5000mg
	Wasser für Injektionszwecke	10 ml

- 20 In vorstehend genannten Formulierungsbeispielen beziehen sich die Angaben auf Magnesiumsulfat in der wasserfreien Form.

D.4) Pharmazeutische Formulierungsbeispiele enthaltend Komponente 1 und 2:

Formulierungsbeispiel 1 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

25	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	250,5 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	113,0 mg
	Magnesiumsulfat	500 mg
30	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 2 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4,5))

	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
35	Essigsäure 99%	180,0 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	265,0 mg
	Magnesiumsulfat	500 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 3 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	250,5 mg
5	Natriumacetat-Trihydrat	113,0 mg
	Magnesiumsulfat	1000 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 4 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4,5))

10	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	180,0 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	265,0 mg
	Magnesiumsulfat	1000 mg
15	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 5 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
20	Essigsäure 99%	250,5 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	113,0 mg
	Magnesiumsulfat	3000 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 6 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4,5))

25	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	180,0 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	265,0 mg
30	Magnesiumsulfat	3000 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

Formulierungsbeispiel 7 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4))

	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	250,5 mg
5	Natriumacetat-Trihydrat	113,0 mg
	Magnesiumsulfat	5000 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

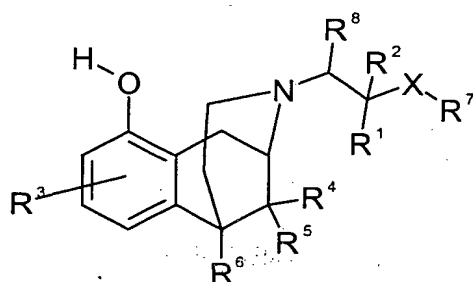
Formulierungsbeispiel 8 (Infusionslösung (Acetatpuffer pH 4,5))

10	Crobenetine Hydrochlorid	274 mg
	Mannitol	25000 mg
	Essigsäure 99%	180,0 mg
	Natriumacetat-Trihydrat	265,0 mg
	Magnesiumsulfat	5000 mg
15	Wasser für Injektionszwecke ad	500 ml

In vorstehend genannten Formulierungsbeispielen beziehen sich die Angaben auf Magnesiumsulfat in der wasserfreien Form: MgSO_4

Patentansprüche

- 1) Arzneimittelkombinationen enthaltend einen oder mehrere, bevorzugt einen Natriumkanalblocker 1 und ein oder mehrere, bevorzugt ein Magnesiumsalz 2,
 5 gegebenenfalls in Gegenwart üblicher Hilfs- oder Trägerstoffe.
- 2) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pirmencol, Sipatrigine, Irampanel, Pilsicainide, Oxcarbazepine, Topiramate, Fosphenytoin, Flunarizin, Ropivacaine,
 10 Levobupivacaine, Zonisamide, Mexiletine, Bipridil, Bisaramil, Milacainide, Safinamide, Bupivacaine, Tetrodotoxin, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel 1a

1a

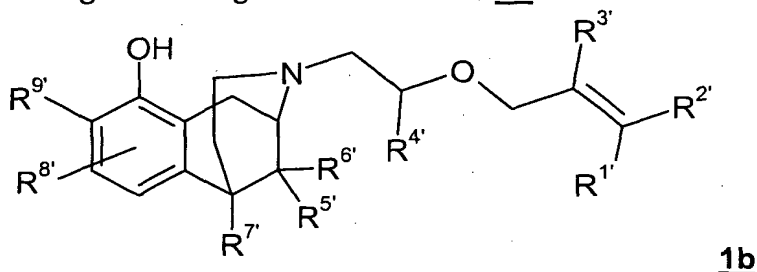
worin

- 15 X eine Einfachbindung, -O-, C₁-C₄-Alkylen, eine Alkylenbrücke mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen die verzweigt oder unverzweigt sein kann und an beliebiger Stelle in der Brücke ein oder zwei Sauerstoffatom(e) oder ein Stickstoffatom aufweisen kann, vorzugsweise O-C₁-C₃-Alkylen oder -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-NH-;
- 20 R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl;
 R² Wasserstoff, Methyl;
 R³ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Methyl, Methoxy;
 R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl;
 R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl;
 25 R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl;
 R⁷ tert.-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können;
 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl;
 30 R⁹ Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy;
 R¹⁰ Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Methoxy;

bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

5

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**.



worin

10

R^{1'}, R^{2'} und R^{3'} gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^{4'} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^{5'}, R^{6'} und R^{7'} gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^{8'} und R^{9'} gleich oder verschieden Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Hydroxy oder Methoxy bedeuten können,

15

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

3) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß **1** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pirmencol, Pilsicainide, Sipatrigine, Irampanel, Fosphenytoin, Zonisamide, Mexiletine, Bipridil, Bisaramil, Milacainide, NS 7, den Verbindungen der allgemeinen Formel **1a** worin

20

X C₁-C₃-Alkylen, -O-CH₂-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-NH-;

R¹ Wasserstoff oder Methyl;

R² Wasserstoff oder Methyl;

25

R³ Wasserstoff oder Chlor;

R⁴ Wasserstoff oder Methyl;

R⁵ Wasserstoff oder Methyl;

R⁶ Methyl oder Ethyl;

30

R⁷ tert.-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch R⁹ und R¹⁰, die gleich oder verschieden sein können;

R⁸ Wasserstoff;

R⁹ Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;

R¹⁰ Wasserstoff, Methyl, Fluor oder Chlor;

bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entstprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren;

5

und den Verbindungen der allgemeinen Formel **1b**, worin

R^{1'}, R^{2'} und R^{3'} gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl;

R^{4'} Wasserstoff oder Methyl;

R^{5'}, R^{6'} und R^{7'} gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Methyl, vorzugsweise Methyl;

10

R^{8'} Wasserstoff, Methyl, Hydroxy oder Methoxy, bevorzugt Wasserstoff oder Methyl,

R^{9'} Wasserstoff oder Methyl bedeuten können,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

4) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß **2** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus der Magnesiumadipat, Magnesium-L-aspartat, Magnesiumcarbonat, Magnesium-L-hydrogenaspartat, Magnesiumhydrogencitrat, Magnesiumhydrogenglutamat, Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Trimagnesiumdicitrat und Magnesiumacetat.

20

5) Arzneimittelkombinationen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß **2** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid und Magnesiumacetat.

25

6) Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die aktiven Bestandteile **1** und **2** in einer einzigen, oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

30

7) Verwendung einer Arzneimittelkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese.

35

8) Verwendung nach Anspruch 7, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialen oder Gehirnischämien, besonders bevorzugt zur Behandlung von Schlaganfall und traumatischen Gehirnverletzungen.

9) Verwendung von einem oder mehreren, bevorzugt einem Natriumkanalblocker 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Behandlung von ischämischen Zuständen unterschiedlicher Genese mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Magnesiumsalz 2.

5

10) Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen nach Anspruch 2 und ferner dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen nach Anspruch 4.

10

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Arzneimittelkombinationen auf der Basis von Natriumkanalblockern 1 und Magnesiumsalzen 2, Verfahren zu deren Herstellung
5 sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung ischämischer Zustände.